



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

CAMPUS DIADEMA



Paloma Santos Cunha

Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância

DIADEMA

2021

Paloma Santos Cunha

Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Dutra Duque

DIADEMA

2021

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Cunha, Paloma

Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância /
Paloma Cunha. -- Diadema, 2021.
38 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2021.

Orientador: Marcelo Dutra Duque

1. Morfina. 2. Opióide. 3. Dor. 4. Efeito adverso. 5.
Farmacovigilância. I. Título.

Paloma Santos Cunha

Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Dutra Duque – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Profa. Dra. Leticia N. C. Rodrigues – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Prof. Dr. Paulo R. R. Minarini – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Dedico o presente trabalho à minha família por tamanho amor, cuidado, perseverança e suporte em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus seja toda honra e toda glória. Agradeço à minha família que sempre me incentivou a estudar e lutar pelos meus sonhos, que vivenciaram de perto os anos de graduação e nunca me deixaram desistir. Aos professores, minha eterna gratidão por compartilhar com maestria seus conhecimentos sobre os assuntos pertinentes de sala de aula e também sobre a vida. Agradeço especialmente ao Prof. Marcelo Duque por me orientar no presente trabalho e por solucionar todas as minhas dúvidas com muita paciência e clareza. Agradeço também aos meus amigos e ao meu namorado, que estiveram presentes em tantos momentos importantes da minha vida, bons e ruins, e que colaboraram para eu ser quem eu sou hoje.

RESUMO

A morfina é conhecida por ser o fármaco de escolha para o tratamento de dor aguda moderada e severa, principalmente quando se trata da dor oncológica. Este fármaco, um análogo opioide, possui um alto poder de analgesia devido ao seu mecanismo de ação no sistema nervoso central (SNC). Por meio de uma revisão bibliográfica, o objetivo, na presente monografia, foi apresentar as características biofarmacêuticas da morfina, que são primordiais para a compreensão dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos deste fármaco. Além disso, foram abordadas as formas de apresentação da morfina que estão disponíveis no mercado nacional atualmente, bem como as diferenças existentes entre elas. Também foi feita uma contextualização da farmacovigilância aplicada sobre a classe de medicamentos da qual a morfina faz parte, os opioides. Desta maneira, foi possível trazer informações sobre os benefícios de um fármaco tão potente como a morfina, bem como os riscos inerentes a ele, sendo o principal deles, a depressão respiratória. Sendo assim, os aspectos físico-químicos e a classificação biofarmacêutica da morfina foram discutidos de forma a atingir os objetivos acima descritos, bem como todo o processo de absorção, metabolização, distribuição e eliminação do fármaco do organismo. Foram também discutidos os eventos adversos que este fármaco pode causar, visando atender as suas indicações e contraindicações. Dessa forma, concluiu-se que atualmente a morfina ainda é muito utilizada na clínica, mesmo com o advento de novos analgésicos opioides. Por fim, inferiu-se que portarias e diretrizes normativas são essenciais para que a dispensação e prescrição desse medicamento seja feita de forma controlada e segura, visando o bem-estar do paciente e da comunidade que o cerca, por meio de sua farmacovigilância.

Palavras-chave: Morfina. Opioide. Dor. Efeito adverso. Farmacovigilância.

ABSTRACT

Morphine is known to be the drug of choice for the treatment of acute moderate and severe pain, especially when it comes to cancer pain. This drug, which is an opioid analogue, has a high analgesic power due to its mechanism of action in the central nervous system (CNS). Through the bibliographic review, the present monograph aims to present the biopharmaceutical characteristics of morphine, which are essential to understand the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of this drug. In addition, pharmaceutical dosage forms containing morphine that are currently available on the market were discussed, as well as the differences between them. There was also a contextualization of pharmacovigilance applied to the class of drugs of which morphine is part, opioids. In this way, it was possible to discuss the benefits of a drug as potent as morphine, as well as the risks inherent to it, the main one being respiratory depression. Therefore, the physicochemical aspects and the biopharmaceutical classification of morphine were exposed in order to achieve the objectives described above, as well as the entire process of absorption, metabolization, distribution and elimination of drug from the body. There was also an exhibition of adverse events that this drug can cause, aiming to meet its indications and contraindications. Thus, it was concluded that currently morphine is still widely used in the clinic, even with the advent of new opioid analgesics. Finally, it was inferred that laws and normative guidelines are essential for the dispensing and prescription of this drug to be done in a controlled and safe way, aiming at the well-being of the patient and the surrounding community, applying pharmacovigilance.

Keywords: Morphine. Opioid. Pain. Adverse effect. Pharmacovigilance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação Esquemática do Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	14
Figura 2 – Fórmula estrutural da morfina.....	15
Figura 3 – Representação gráfica da solubilidade da morfina base em função do pH.....	15
Figura 4 – Representação esquemática da degradação geral da morfina.....	17
Figura 5 – Representação esquemática da biodisponibilidade da morfina no TGI.....	19
Quadro 1 – Lista de Medicamentos Essenciais da OMS.....	22
Quadro 2 – Efeitos adversos da morfina.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

SNC – Sistema Nervoso Central
OMS – Organização Mundial da Saúde
SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica
VO – via oral
IV – via intravenosa
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
AMPc – 3'-5'-adenosina monofosfato cíclico
PKA – Proteína Quinase A
SCP – Substância Cinzenta Periaquedutal do Mesencéfalo
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SR – Liberação Sustentada
CR – Controlled Release
HIO – Hiperalgisia Induzida por Opioide
CO₂ – Gás Carbônico
TGI – Trato Gastrointestinal
HCl – Ácido Clorídrico
DL50 – Dose tóxica
DE50 – Dose efetiva
FDA – Food and Drug Administration
REMS – Risk Evaluation and Mitigation Strategy
AINES – Anti-Inflamatórios Não Esteroides
pKa – Coeficiente de Dissolução
Log P – Coeficiente de partição

LISTA DE SÍMBOLOS

μ – mu

δ – delta

κ – capa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	13
3. MÉTODO.....	13
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
4.1. Aspectos biofarmacêuticos da morfina.....	14
4.1.1. Classificação biofarmacêutica e propriedades físico-químicas.....	14
4.2. Farmacocinética da morfina	17
4.2.1. Absorção e biodisponibilidade da morfina.....	17
4.2.2. Distribuição, metabolismo e eliminação da morfina.....	19
4.3. Farmacodinâmica da morfina.....	20
4.3.1. Mecanismos de ação da morfina.....	20
4.3.1.1. Mecanismo de ação da morfina, via ascendente.....	20
4.3.1.2. Mecanismo de ação da morfina, via descendente.....	21
4.3.2. Efeitos farmacológicos da morfina.....	21
4.4. Formas farmacêuticas da morfina	22
4.4.1. Apresentações existentes no mercado brasileiro.....	22
4.4.2. Vias de administração.....	24
4.5. Morfina: indicações e contraindicações.....	25
4.6. Efeitos adversos da morfina.....	25
4.7. Farmacovigilância da morfina.....	31
4.8. Legislação de Medicamentos Controlados: A Morfina.....	33
4.9. Novos desafios no tratamento da dor: derivados da morfina.....	33
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
6. REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

A morfina é uma substância alcaloide procedente do ópio, o qual é extraído na forma de suco seco, da planta *Papaver somniferum*, comumente conhecida como papoula. Desde o terceiro século a.C. já haviam referências do uso do suco da papoula para fins medicinais pelos gregos, pois suas propriedades de combate à dor, tosse e diarreia já eram conhecidas. Já na civilização romana, o ópio simbolizava o sono e a morte (FERNANDES, 2018).

Até então o ópio era usado apenas para fins terapêuticos, porém em certo momento da história os Portugueses introduziram o hábito de fumar ópio na sociedade, sendo então disseminado o uso recreativo daquela substância pelo mundo. A influência econômica do ópio se tornou tão grande, que por causa dessa substância uma guerra entre nações foi estabelecida no século XIX, a “Guerra do Ópio” (FERNANDES, 2018; MARTINS *et al.*, 2012).

Apenas em 1806 a morfina foi isolada do ópio pelo alemão Friedrich Sertürner e foi batizada com este nome como uma homenagem a Morfeu, conhecido pela mitologia grega como o Deus do sono, fazendo referência aos efeitos depressores do sistema nervoso central (SNC) que essa substância apresenta (FERNANDES, 2018; MARTINS *et al.*, 2012).

A principal fonte de morfina é o extrato da papoula, visto que esta substância, alcaloide natural do ópio, não é produzida *in vitro* de maneira comercialmente viável. O ópio é produzido principalmente na Austrália, Turquia e Índia, para fins medicinais, e no Afeganistão para o uso recreativo, cujo comércio é proibido (FERNANDES, 2018; MAZÁK; HOSZTAFI; NOSZÁL, 2009). No Brasil, o comércio legal da morfina é controlado pela Portaria Nº 344/1998, do Ministério da Saúde, enquanto o uso e comércio que não atenda aos requisitos da Portaria são considerados ilegais no país (BRASIL, 1998).

A morfina ainda é o opioide disponível mais importante, visto que é capaz de produzir analgesia de forma mais potente do que outros analgésicos, sendo comercializada na forma de sulfato de morfina. Além disso, desde 1986 a Organização Mundial da Saúde (OMS) a considera como o medicamento de escolha para tratamento de dor moderada e severa, principalmente a dor causada por câncer (PREECHAGOON *et al.*, 2010; FERNANDES 2018). Entretanto, os efeitos adversos que a morfina pode causar como, por exemplo, a tolerância e a dependência, são fatores que podem causar receio em médicos que pretendem prescrever esse fármaco e em pacientes que receberiam as doses (LEMONICA, 2008; FERNANDES, 2018).

O poder analgésico da morfina provém do fato deste insumo farmacêutico ativo (IFA) atuar como agonista dos receptores opioide μ (mu), δ (delta) e κ (capa) do SNC, pois imita substâncias que são capazes de inibir a dor, como as endorfinas, por exemplo (FERNANDES,

2018; MAZÁK *et al.*, 2009; ASIM *et al.*, 2008). Por meio deste mecanismo e de outros, a morfina é capaz de produzir o seu principal efeito farmacológico, a analgesia. No entanto, o fato de os receptores opioides estarem bem distribuídos no SNC e periférico e, ainda, por não terem ação apenas no controle da dor mas também em outros mecanismos, faz com que a morfina seja capaz de causar efeitos adversos em diferentes sistemas do organismo humano, dependendo da dose que ela for administrada.

Sendo assim, o controle do uso de medicamentos opioides no mundo, em especial a morfina, é de extrema importância. Tanto no sentido de evitar que os possíveis eventos adversos ocorram e, para isso, é imprescindível o conhecimento das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco, quanto para controlar a dispensação da morfina pelo país, onde a farmacovigilância se faz necessária.

Desta forma, o presente trabalho apresenta uma análise das principais características biofarmacêuticas da morfina como, por exemplo, a solubilidade, permeabilidade, além da sua estabilidade, bem como os fatores que afetam a absorção, distribuição, metabolização e eliminação desta substância no organismo. Aspectos farmacodinâmicos e de segurança também foram abordados, com enfoque nos efeitos adversos que a morfina causa e na regulamentação de medidas que controlem o uso e a distribuição deste fármaco no Brasil, sendo abordada a sua farmacovigilância.

2. OBJETIVOS

Fazer uma revisão da literatura sobre a morfina, abordando suas características biofarmacêuticas e formas de apresentação comercializadas no Brasil. A farmacovigilância da morfina também foi abordada, bem como a legislação que regulamenta a dispensação deste fármaco no país.

3. MÉTODO

Foi realizado levantamento bibliográfico em bases de dados como Scielo, Google Scholar, Science Direct e Scopus, empregando as palavras-chave e suas combinações: morfina, solubilidade, dose, administração, *clearance*, absorção, metabolismo, opioides, farmacovigilância e Sistema de Classificação Biofarmacêutica, em português e inglês. O assunto também foi pesquisado em livros e na legislação vigente.

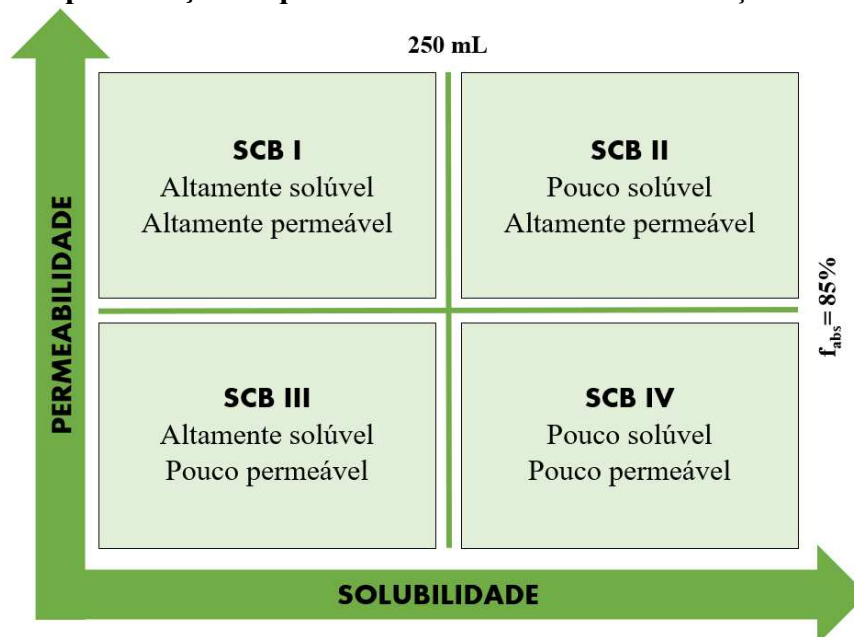
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Aspectos biofarmacêuticos da morfina

4.1.1. Classificação biofarmacêutica e propriedades físico-químicas

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) foi primeiramente descrito por Amidon *et al.* (1995). De acordo com o SCB, os principais fatores relacionados com a absorção dos fármacos quando administrados por via oral (VO) são a sua solubilidade na faixa de pH fisiológico e sua permeabilidade intestinal. Assim, os fármacos são classificados em quatro classes, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Representação Esquemática do Sistema de Classificação Biofarmacêutica



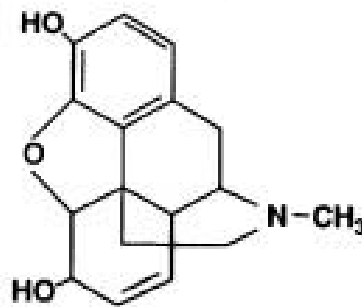
(Adaptado de PLÖGER, HOFSSÄSS E DRESSMAN, 2018)

As propriedades físico-químicas dos fármacos como logaritmo negativo da sua constante de ionização K_a (pK_a) e o logaritmo do coeficiente de partição ($\log P$), estão diretamente relacionadas com a sua absorção, uma vez que influenciam, respectivamente, na sua solubilidade e permeabilidade. A solubilidade diz respeito à concentração do soluto no equilíbrio que o mesmo estabelece com o meio líquido, enquanto permeabilidade diz respeito à quão rápido o soluto já dissolvido passa pelas barreiras das membranas celulares (MAZÁK *et al.*, 2009).

Dessa forma, para que um fármaco seja considerado altamente solúvel de acordo com o SCB, ele deve apresentar uma razão entre a sua maior dose e solubilidade menor do que 250 mL dentro da faixa de pH fisiológico, que varia de 1,2 à 6,8, a 37 °C (PLÖGER, G.F.; HOFSSÄSS, M.A.; DRESSMAN, J.B, 2018).

A morfina (Figura 2), cuja nomenclatura segundo as normas IUPAC é 7,8-didehidroxi-2,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol, é comercializada na forma de sal, sendo que o mais comum é o sulfato de morfina. Este analgésico opioide já foi considerado como altamente solúvel na dose de 10 mg, porém apenas considerando o valor de pH 5,5 a 35 °C (ROY; FLYNN, 1989; FERNANDES, 2018).

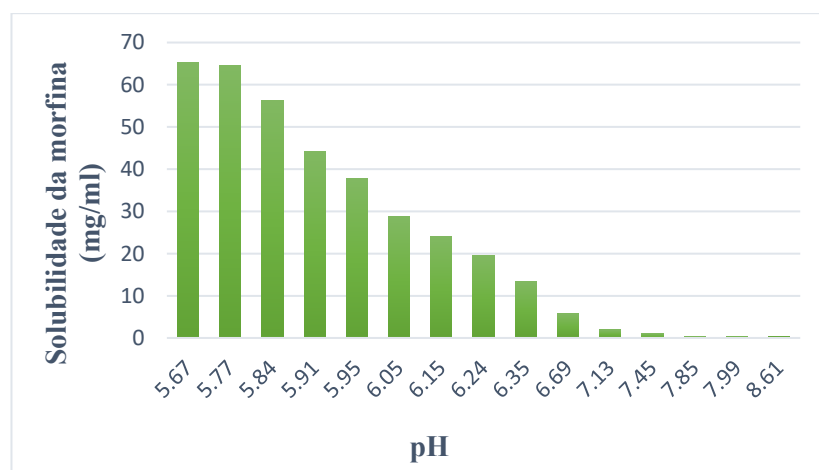
Figura 2 – Fórmula estrutural da morfina



(Adaptado de Roy e Flynn 1989)

A morfina base possui pKa 8,08 e solubilidade pH dependente a 35 °C na faixa de pH de 5.67 até 8.61, conforme reportado por Roy e Flynn (1989). Os autores avaliaram a solubilidade da morfina base na faixa de pH descrita. Na Figura 3 são apresentados de forma gráfica, os valores encontrados pelos autores.

Figura 3 – Representação gráfica da solubilidade da morfina base em função do pH



(adaptado de Roy e Flynn 1989)

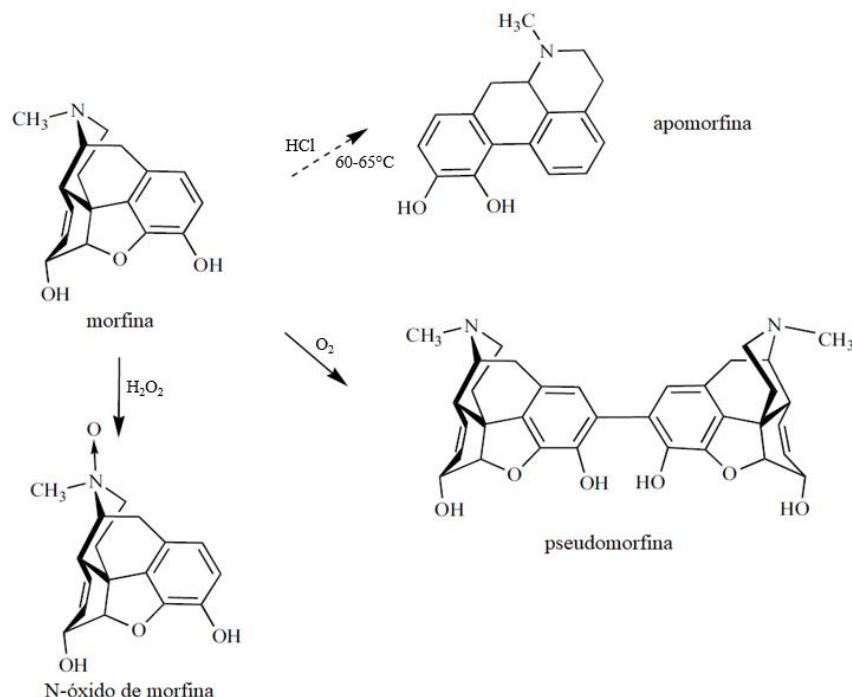
Analisando o gráfico, é possível inferir que a morfina base apresenta alta solubilidade na faixa de pH fisiológico. No entanto, esses dados de solubilidade foram obtidos na temperatura de 35 °C, não sendo possível utilizá-los como referência para inferir sobre a solubilidade do fármaco de acordo com o SCB, uma vez que, para isso a temperatura na qual foi medida a solubilidade deve ser de 37 °C.

Plögler, Hofsäss e Dressman (2018) analisaram a solubilidade do sulfato de morfina pentaidratado na faixa de pH de 1,2 a 6,8 e temperatura 37 °C. Os autores encontraram os valores $\geq 4,39$ mg/mL em pH 1,2, $\geq 3,98$ mg/mL em pH 4,5 e $\geq 3,79$ mg/mL em pH 6,8. Foram também calculados os valores das razões dose/solubilidade, considerando a dose de 10 mg: $\leq 3,03$ mL em pH 1,2, $\leq 3,34$ mL em pH 4,5 e $\leq 3,51$ mL em pH 6,8. Uma vez que os valores de razão dose/solubilidade foram menores que 250 mL, o sulfato de morfina é considerado um fármaco de alta solubilidade de acordo com o SCB.

Dessa forma, tanto a morfina base como o sulfato de morfina pentaidratado apresentam alta solubilidade. Entretanto, no trabalho de Plögler, Hofsäss e Dressman (2018), toda a faixa de pH fisiológico e a temperatura de 37 °C foram levados em consideração, o que torna a classificação mais confiável, além de estar de acordo com o SCB.

Por outro lado, Plögler, Hofsäss e Dressman (2018) relatam que a biodisponibilidade do sulfato de morfina, quando administrado por VO, é de cerca de 30%, devido ao alto metabolismo de primeira passagem, sendo 90% da dose metabolizada e encontrada na urina. Sugerem que o fármaco pertence às classes I ou III do SCB, uma vez que não há consenso em relação à sua permeabilidade. Os resultados são concordantes com os achados de Lindenberg, Kopp e Dressman (2004).

Quanto à estabilidade, segundo Mazák *et al.* (2009), a morfina pode sofrer oxidação gerando três produtos principais (Figura 4): apomorfina, resultante da degradação ácida da morfina em elevadas temperaturas (60-65°C), de coloração esverdeada; N-óxido de morfina e pseudomorfina, ambos resultantes da oxidação da morfina, sendo que esse último é responsável pelo aparecimento de uma coloração castanho amarelado (VERMEIRE; REMON, 1999).

Figura 4 – Representação esquemática da degradação geral da morfina

(→) Degradação em condições ambientais; (--->) Degradação em condições laboratoriais
(adaptado de Mazák *et al.* 2009)

A reação de degradação da morfina, quando em solução aquosa, é catalisada pelo oxigênio presente no ar atmosférico, luz solar, irradiação ultravioleta e por íons metálicos. O grupo hidroxila fenólico presente na estrutura da morfina faz com que a estabilidade da mesma dependa do pH do meio em que ela se encontra. Por esta razão, em soluções de caráter básico ou neutro, a deterioração da morfina ocorre de forma rápida em temperatura ambiente, enquanto que em soluções de caráter ácido a morfina possui maior estabilidade (MAZÁK *et al.*, 2009).

4.2. Farmacocinética da morfina

4.2.1. Absorção e biodisponibilidade da morfina

A morfina é absorvida pelo organismo de forma lenta e irregular, sendo que a sua conjugação em glicuronídeo faz com que a biodisponibilidade do fármaco seja baixa. Este fármaco sofre um processo de metabolização de primeira passagem chamado glucuronidação, o qual ocorre na parede intestinal e no fígado, produzindo a morfina-3-glicuronídeo e a morfina-6-glicuronídeo como os principais metabólitos da morfina, fazendo com que sua

biodisponibilidade seja reduzida (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; OLSSON *et al.*, 1995).

Enquanto a morfina administrada por via intravenosa (IV) ou intramuscular tem ação imediata e é usada para tratar dor aguda severa, a forma oral desse fármaco tem apenas 25% de biodisponibilidade e, em preparações de liberação lenta, é usada para tratar os casos de dor crônica, visto que esse perfil de liberação aumenta a duração de ação da morfina (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007).

A morfina possui uma meia-vida curta, entre 1,7 e 4,5 horas apenas. Quando é administrada via intramuscular, sua ação analgésica pode durar de 4 a 6 horas. Por conta desses parâmetros, para que se tenha o efeito analgésico esperado do fármaco, geralmente administra-se morfina de quatro a seis vezes ao dia. Existem preparações farmacêuticas orais de morfina com um tempo maior de espaçamento das dosagens, entre 8 a 12 horas, que são as preparações de liberação prolongada ou controlada (OLSSON *et al.*, 1995).

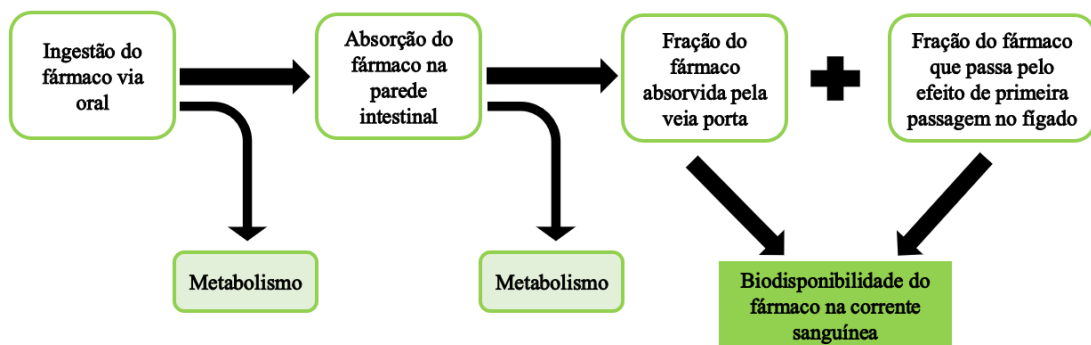
Quando a morfina chega à circulação sistêmica, é necessário que ela ultrapasse a barreira hematoencefálica para que chegue até o seu local de ação, o SNC. Para isso, este fármaco precisa ter certas características como, por exemplo, baixo peso molecular, alta solubilidade lipídica e baixa ligação à proteínas plasmáticas. Como a morfina é uma molécula de baixo peso molecular, 285,53 mg/mol, ela tem a capacidade de passar pela barreira hematoencefálica de uma maneira mais rápida e atingir o seu alvo. Por outro lado, a solubilidade lipídica deste IFA é considerada baixa, pois ele apresenta, em condições fisiológicas, um coeficiente de partição octanol/água (log P) de 1,23 e o coeficiente de distribuição (log D) de - 0,57 em pH 7,4, o que implica em uma maneira mais demorada de ultrapassagem das barreiras lipídicas bem como início de ação mais lento. Ainda, no plasma sanguíneo a morfina se liga às proteínas plasmáticas numa proporção de 1:3, ou seja, aproximadamente um terço das moléculas de morfina estão ligadas às proteínas plasmáticas do sangue, principalmente a albumina. Essa ligação faz com que haja uma menor quantidade de fármaco livre, que é capaz de ultrapassar as membranas e alcançar os receptores-alvo, visto que a morfina ligada às proteínas plasmáticas não se difunde pela barreira hematoencefálica (FERNANDES, 2018; MAZÁK *et al.*, 2009; LATTANZI *et al.* 2018).

Geralmente os opioides são absorvidos de forma rápida pelo trato gastrointestinal (TGI) e a distribuição da morfina pelos tecidos também ocorre rapidamente. Em humanos, a absorção da morfina pode ocorrer no intestino delgado e grosso, entretanto o fármaco liberado a partir das formas farmacêuticas de liberação controlada têm uma absorção limitada nessas regiões do intestino (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; OLSSON *et al.*, 1995).

4.2.2. Distribuição, metabolismo e eliminação da morfina

Como mencionado anteriormente, a morfina sofre metabolismo de primeira passagem através da degradação significativa do fármaco por conjugação hepática com o ácido glicurônico, a qual produz os seus dois metabólitos principais, a morfina-3-glicuronídeo e a morfina-6-glicuronídeo, sendo que este último é formado em maior quantidade (45% a 55%) e tem ação mais potente do que a própria forma inalterada da morfina. Como ambos não têm as mesmas propriedades farmacológicas que a morfina, a baixa biodisponibilidade do fármaco faz com que o efeito analgésico do mesmo seja diminuído (Figura 5) (PINNOCK *et al.*, 1986; FERNANDES, 2018; MAZÁK *et al.*, 2009).

Figura 5 – Representação esquemática da absorção da morfina no TGI



(adaptado de Waterbeemd e Gifford 2003)

Existem parâmetros que influenciam a concentração plasmática do fármaco no seu local de ação além da biodisponibilidade e da meia-vida do mesmo. Um deles é o volume de distribuição, que diz respeito à quantidade de fármaco que está presente em todo o organismo. A morfina tem um volume de distribuição aproximadamente de 3,4 L/kg de peso corporal, que é considerado relativamente baixo e representa a quantidade desse fármaco que se distribui pelos líquidos presentes nos compartimentos do corpo. Outro parâmetro importante é a taxa de depuração do fármaco, também conhecida como *clearance*, que relaciona o tempo gasto para que o fármaco seja eliminado do organismo e a concentração que o mesmo se encontra no plasma sanguíneo, sendo importante para que a frequência das doses seja calculada. O valor do *clearance* da morfina é de aproximadamente 24 mL/min/kg, ou seja, a cada minuto o organismo tem a capacidade de eliminar a morfina que está presente em 1680 mL de plasma sanguíneo, considerando um homem de 70 kg (FERNANDES, 2018; HASSELSTRÖM; SÄVE, 1993).

Assim como a morfina, os metabólitos provenientes da glicuronidação também são excretados na bile e o fármaco passa pela circulação enterohepática. Isso justifica o fato de que a morfina pode ser encontrada em pequenas quantidades nas fezes e na urina, mesmo depois de vários dias da administração da última dose. A eliminação da morfina ocorre por filtração glomerular, na forma de morfina-3-glicuronídeo principalmente, e apenas uma pequena quantidade do fármaco inalterado sofre excreção (HASSELSTRÖM; SÄVE, 1993; SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007).

4.3. Farmacodinâmica da morfina

4.3.1. Mecanismo de ação da morfina

A morfina atua por mecanismos via ascendente e via descendente.

4.3.1.1. Mecanismo de ação da morfina, via ascendente

O organismo humano tem a capacidade de produzir substâncias que inibem os estímulos dolorosos, são elas as endorfinas, encefalinas e dinorfinas, conhecidas como peptídeos opioides endógenos. A morfina imita esse grupo de substâncias, atuando como um fármaco agonista que exerce seus efeitos farmacológicos por meio dos receptores opioides μ (mu), δ (delta) e κ (capa), sendo que o receptor μ aquele que a morfina tem maior afinidade. Estes receptores são acoplados à proteína G, sendo que essa classe de receptores é a mais encontrada no organismo e muito bem distribuída pelo SNC (FERNANDES, 2018; MAZÁK *et al.*, 2009; ASIM *et al.*, 2008).

Quando a molécula de morfina se liga a esses receptores, a enzima adenilato ciclase é inibida e, conseqüentemente, a concentração de 3'-5'-adenosina monofosfato cíclico (AMPc) é reduzida. Com isso, a proteína quinase A (PKA) não é ativada, fazendo com que os canais de sódio voltagem-dependentes não sejam abertos pois não foram fosforilados por essa proteína que teve a sua ativação inibida. O resultado desse processo é o aumento da condução de íons sódio para o meio intracelular, o que torna a despolarização da célula e transmissão do estímulo nervoso mais difícil (FERNANDES, 2018).

Além disso, os canais iônicos também sofrem efeitos quando os receptores opioides estão ligados à outros opioides. No que diz respeito à morfina, ela tem um efeito estimulador para que os canais de potássio se abram causando a hiperpolarização da célula, visto que há uma

maior permeabilidade de potássio no meio extracelular e, consequente, inibição da atividade elétrica (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; FERNANDES, 2018).

Os canais de cálcio voltagem-dependentes, por sua vez, têm sua abertura inibida e a liberação do estímulo nervoso e de neurotransmissores é diminuída devido à baixa concentração de cálcio intracelular (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; FERNANDES, 2018).

Estes mecanismos fazem com que ocorra uma inibição da liberação de neurotransmissores como a dopamina, serotonina, glutamato e a substância P, que é um peptídeo nociceptivo. Assim, o estímulo nervoso não chega aos destinos centrais no encéfalo, a transmissão nociceptiva está bloqueada e não há a sensação de dor no organismo (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; FERNANDES, 2018).

4.3.1.2. Mecanismo de ação da morfina, via descendente

A morfina ainda tem ação inibitória sobre os interneurônios GABAérgicos em um circuito descendente, onde o GABA inibe os neurônios que têm por função controlar a dor endógena. O circuito inibitório descendente então é excitado pela ação inibitória do GABA (FERNANDES, 2018; MAZÁK *et al.*, 2009).

Sendo assim, os opioides atuam na modulação da nocicepção, que é influenciada pela ativação ou inibição da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo (SCP). Quando há inibição gabaérgica pela morfina, há uma reversão na inibição dos neurônios de saída da SCP, o que produz a capacidade reduzida de sentir a dor, a antinocicepção (MORGAN; CLAYTON; LANE, 2003).

Bobeck, Chen, Morgan e Ingram (2014) analisaram a contribuição da modulação da adenilil ciclase de neurotransmissão GABAérgica pré e pós-sináptica para antinocicepção e tolerância à morfina. Eles concluíram que quando a morfina é administrada repetidas vezes na SCP, ocorre a tolerância antinociceptiva devido às alterações pré e pós-sinápticas na neurotransmissão GABAérgica, as quais são moduladas pela ativação da adenilil ciclase.

4.3.2. Efeitos farmacológicos da morfina

Os efeitos farmacológicos da morfina são: analgesia, sonolência, alterações de humor e perturbação mental, sendo que o principal deles é a analgesia. Esse efeito ocorre porque há uma interação entre a morfina e os receptores opioides do cérebro e da medula espinhal, como foi descrito anteriormente. Uma característica significativa da morfina relatada por pacientes que

apresentavam dor e fizeram uso do fármaco é que a analgesia, parcial ou completo desaparecimento da dor, não causa perda da consciência, entretanto pode causar sonolência (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007).

A sonolência, decorrente da depressão do SNC, é um efeito comum a todos analgésicos opioides que pode ser manifestado precocemente quando o indivíduo faz um tratamento concomitante com medicamentos calmantes e hipnóticos como, por exemplo, ansiolíticos e barbitúricos, respectivamente (LEMONICA, 2008).

De acordo com as informações do fabricante, disponíveis na bula de medicamento do sulfato de morfina pentaidratado (União Química Farmacêutica, 2016), euforia, redução de temperatura corporal, redução da resistência periférica, miose e interferência na resposta adrenocortical ao stress são também listados como efeitos farmacológicos da morfina.

4.4. Formas farmacêuticas da morfina

4.4.1. Apresentações existentes no mercado brasileiro

Desde 1950 a morfina tem sido administrada a pacientes oncológicos para o controle da dor de câncer. Em 1986, a administração da solução oral deste fármaco a cada quatro horas foi recomendada pela OMS, para o mesmo fim. A morfina está presente na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS, a qual diz respeito aos medicamentos que são seguros, eficazes e de baixo custo que devem estar presentes em um sistema básico de saúde (Quadro 1) (WIFFEN; WEE; MOORE, 2013; WHO 2019).

Quadro 1 – Lista de Medicamentos Essenciais (WHO, 2019)

MEDICAMENTO	INDICAÇÃO	APRESENTAÇÃO	CONCENTRAÇÃO
Sulfato de morfina	Anestésico – medicação pré-operatória e sedação para procedimento de curto prazo	Solução para injeção de liberação imediata	10 mg em ampola de 1 mL
	Dor e cuidados paliativos –	Cápsula de liberação modificada	20 mg a 200 mg

	opioide analgésico	Solução para injeção de liberação modificada	10 mg em ampola de 1 mL
		Solução líquida oral	10 mg/ 5 mL
		Comprimidos de liberação modificada	10 mg a 200 mg
		Comprimidos de liberação imediata	10 mg

(adaptado de WHO 2019)

Todas as apresentações de sulfato de morfina, em diferentes concentrações, descritas no Quadro 1 estão disponíveis na Lista A de Medicamentos de Referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), enquanto apenas as apresentações solução injetável e comprimido, também em diferentes concentrações, estão descritas na Lista de Medicamentos Genéricos Registrados da mesma agência reguladora (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020). O sulfato de morfina é ainda descrito na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020 sob as formas de comprimidos de liberação imediata na dose de 30 mg e cápsulas de liberação prolongada nas doses de 30 mg, 60 mg e 100 mg (BRASIL, 2020).

A morfina pode ser encontrada na forma de comprimidos de liberação imediata, e comprimidos e cápsulas de liberação modificada, a qual é considerada como o analgésico de escolha para o tratamento da dor de câncer moderada ou intensa. Dentre as preparações de liberação modificada, estão inclusos tanto as de liberação retardada quanto as de liberação prolongada, também conhecida como liberação controlada (CR, do inglês *Controlled Release*). A morfina de liberação retardada é aquela na qual o fármaco passa de forma inalterada pelo estômago, pois há um revestimento entérico que permite que o princípio ativo seja liberado apenas no intestino. Já a de liberação prolongada é aquela na qual a velocidade e duração da liberação do fármaco, bem como o local de alcance do mesmo são controlados, de forma com que os níveis terapêuticos de morfina no sangue sejam mantidos e, assim, torna-se possível a menor frequência de dose (WIFFEN; WEE; MOORE, 2013; ZAROS, 2019; ANVISA, 2011).

Na apresentação comprimidos de morfina na forma de liberação imediata, o fármaco é absorvido rapidamente pelo organismo e a frequência de administração é a cada quatro horas. Já os comprimidos de morfina de liberação modificada liberam o fármaco de forma mais lenta, logo podem ser administrados uma ou duas vezes ao dia, dependendo da dose. Além da solução

oral de sulfato de morfina, que pode ser encontrada em diferentes concentrações, e os comprimidos orais de liberação imediata e modificada, este fármaco também pode ser encontrado na forma de cápsulas e suspensões de liberação modificada (WIFFEN; WEE; MOORE, 2013; ANVISA, 2011).

Como reportado por KAIKO (1997), a ingestão de alimentos antes da administração do fármaco tem um efeito significativo na farmacocinética nas preparações prolongada da morfina. Após um período mínimo de 12h e um período máximo de 48h da administração da cápsula de morfina, a concentração plasmática do medicamento foi maior nos indivíduos que haviam se alimentado previamente do que naqueles que estavam em jejum.

A liberação controlada da morfina permite que o regime de dosagem seja menos frequente além de que, através do controle sob a administração do medicamento, a concentração do mesmo possa ser atingida e mantida dentro da faixa terapêutica necessária para que se tenha o efeito analgésico desejado durante o intervalo entre as doses a seres tomadas (KAIKO, 1997).

4.4.2. Vias de administração

As vias de administração mais comuns são a via oral (VO) e a via intravenosa (IV), porém o fármaco também pode ser administrado pelas vias retal, sublingual, intramuscular, subcutânea, transdérmica, tópica, intrapleural, intraperitoneal, epidural, subaracnóidea, intraventricular, intra-articular e intracavitária (FERNANDES, 2018).

No caso da morfina, que sofre metabolismo de primeira passagem no fígado quando administrada por VO, a IV se torna a mais vantajosa, visto que o fármaco vai direto para a corrente sanguínea e a sua biodisponibilidade é considerada 100%. Quando atinge a circulação sistêmica, a morfina passa pela barreira hematoencefálica, chega ao SNC e então a ação do fármaco se inicia rapidamente (FERNANDES, 2018). Miner *et al.* (2008) comparou em seu estudo a administração de sulfato de morfina IV e de outro opioide (Oxycodona) VO. Com base nos dados coletados, foi possível afirmar que os indivíduos que receberam o sulfato de morfina IV apresentaram alívio da dor em maior grau e de forma mais rápida do que aqueles que receberam o opioide VO.

A dose de sulfato de morfina é baseada no peso do indivíduo que receberá este fármaco, na proporção de 0,1 mg de sulfato de morfina para 1 kg de massa corporal, comumente indicada para tratar dor musculoesquelética moderada a severa. No entanto, a administração por essa via pode ser atrasada devido às dificuldades técnicas e limitação dos recursos que são necessários para a inserção de uma linha intravenosa no indivíduo (MINER *et al.*, 2008).

4.5. Morfina: indicações e contraindicações

A morfina é prescrita como potente analgésico para alívio de alta intensidade de dor, seja a dor aguda ou crônica considerada grave (ASIM *et al.*, 2008; MAZÁK *et al.*, 2009; EBADI, 2008; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2012). Além disso, esse fármaco é o analgésico de referência para tratamento da dor de câncer (BARRET *et al.*, 1996).

Como os pacientes idosos (com 65 anos ou mais) podem apresentar uma maior sensibilidade à morfina, indica-se que a terapia comece com a menor dose possível para que se obtenha os efeitos farmacológicos desejados, além de ser necessário um da função hepática, renal e/ou cardíaca devem ser monitoradas, bem como a presença de terapias concomitantes e outras comorbidades (EBADI, 2008; KATZUNG; MASTERS, TREVOR, 2012).

Já em relação à gestantes, ainda não há informações sobre efeitos teratogênicos e outros danos fetais que a morfina possa causar, além de não se saber se a mesma pode afetar a capacidade reprodutiva da gestante. No entanto, sabe-se que a morfina também exerce seus efeitos em órgãos providos de musculatura lisa, sendo assim este opioide pode diminuir a força, duração e a frequência das contrações do útero durante o trabalho de parto. Além disso, os opioides têm a capacidade de atravessar a placenta e são excretados no leite materno, portanto são capazes de causar depressão respiratória e efeitos psicofisiológicos em recém-nascidos como, por exemplo, a síndrome de abstinência neonatal (EBADI, 2008; KATZUNG; MASTERS, TREVOR, 2012).

A terapia com morfina é contraindicada em indivíduos que tem insuficiência ou depressão respiratória, depressão do SNC, crise de asma brônquica, insuficiência cardíaca secundária, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipercabia, arritmias cardíacas, aumento da pressão intracraniana, lesões cerebrais, tumor cerebral, alcoolismo crônico, desordens convulsivas, obstrução gastrointestinal e íleo paralítico, entre outros, visto que o fármaco pode agravar tais condições pré-existent (EBADI, 2008; KATZUNG; MASTERS, TREVOR, 2012).

4.6. Efeitos adversos da morfina

Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais são efeitos adversos causados pelo uso da morfina (EBADI, 2008; KATZUNG; MASTERS, TREVOR, 2012).

A hiperalgesia também é um efeito adverso possível de ocorrer em indivíduos que fazem uso de opioides. Pesquisas sugeriram que os opioides, inicialmente administrados para o alívio

da dor, podem causar o aumento da dor, conhecida como “hiperalgesia induzida por opioide” (HIO). Ao receber o fármaco o organismo do indivíduo, de forma paradoxal, desenvolve uma maior sensibilidade à dor devido à um tipo de regulação compensatória das vias nociceptivas da dor (LEMONICA, 2008).

A depressão respiratória, principal efeito adverso respiratório causado pela morfina, é resultado da interação da morfina com os receptores opioides μ (mu) diretamente no tronco cerebral. Isso se dá através da capacidade reduzida de resposta ao dióxido de carbono dos centros respiratórios presentes neste local. Além disso, a morfina afeta a regulação do ritmo respiratório, como o volume minuto e a frequência respiratória, que também pode causar a apneia, pois deprime os centros respiratórios pontinhos e bulbares, bem como a resposta aos estímulos elétricos nos centros respiratórios bulbares. O quadro de depressão respiratória pode levar à óbito em casos onde há superdosagem do fármaco (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; LEMONICA, 2008).

O acúmulo da concentração de gás carbônico (CO_2) no sangue decorrente da depressão respiratória faz com que ocorra uma vasodilatação no cérebro, aumentando a quantidade de sangue que chega ao tecido cerebral e, conseqüentemente, a pressão intracraniana. Essas alterações cerebrais causam os sintomas de sedação e confusão mental, que podem ser revertidos com a administração de um fármaco que seja antagonista aos opioides (LEMONICA, 2008).

A contração da pupila, conhecida como miose, é um efeito adverso observado em indivíduos quando há abuso da morfina e também de outros opioides. Esse efeito ocorre pois o fármaco causa uma ação excitatória no nervo parassimpático que inerva a pupila, provocando a sua contração. Além da miose, a morfina também é capaz de aumentar o poder de acomodação dos olhos e reduzir a tensão intraocular (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007).

Os efeitos de prurido e constrição bronquiolar causados pelo uso dos opioides são respostas do organismo à liberação de histamina que os mesmos provocam. Além disso, os opioides podem causar efeitos imunossupressores sobre as células T auxiliares e também supressoras (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007).

A liberação de histamina, que causa efeitos no sistema imunológico, também causa efeitos no sistema cardiovascular. Isso porque este mediador químico pode ter participação na hipotensão, pelo bloqueio parcial da vasodilatação pelos antagonistas H_1 . Ainda, os opioides em doses terapêuticas causam a inibição dos reflexos barorreceptores, a diminuição da resistência vascular periférica bem como a vasodilatação periférica (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007).

Os efeitos de náuseas e vômitos são decorrentes de ações dos opioides tanto no TGI, através de impulsos que chegam até o centro do vômito, quanto no SNC, onde os opioides causam a ativação da zona de gatilho quimiorreceptora no tronco cerebral. A modulação do centro do vômito é feita por ação de neuromediadores como, por exemplo, os opioides e os neurotransmissores dopamina, serotonina e acetilcolina (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007).

Quando a morfina se liga aos receptores opioides no cérebro, na medula espinhal e na musculatura entérica de forma a estimulá-los, efeitos no TGI são observados. No estômago, o fármaco causa a diminuição da secreção de ácido gástrico, o ácido clorídrico (HCl), aumentando o tempo de esvaziamento gástrico e, conseqüentemente, reduzindo a capacidade absorptiva de outros fármacos, reduzindo a motilidade gástrica e aumentando a chance de o indivíduo apresentar refluxo gastroesofágico. No intestino delgado, há um retardo da digestão dos alimentos pois a morfina causa a diminuição da secreção de sais biliares, de suco pancreático e das secreções intestinais. Com isso o conteúdo intestinal se torna mais viscoso e há mais absorção de água devido redução da motilidade do bolo alimentar. Já no intestino grosso as fezes ficam desidratadas, por conta da passagem reduzida do conteúdo intestinal, e avançam lentamente ao ânus através do cólon. O aumento do tônus do esfíncter anal, devido ao aumento do tônus do músculo liso involuntário causado pela morfina, e a diminuída distensão do reto decorrente do relaxamento reflexo, levam ao efeito gastrointestinal mais comum e indesejado dos opioides, a constipação (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; LEMONICA, 2008).

A retenção urinária é um efeito causado pelo uso da morfina, pois esta promove a redução do débito urinário decorrente do fluxo plasmático nos rins diminuído e secreção aumentada do hormônio antidiurético. Além disso, o aumento do tônus do músculo liso involuntário decorrente do uso de opioides pode causar espasmos na bexiga e aumento do tônus do esfíncter vesical. Estes fatores levam à incapacidade de esvaziamento da bexiga, que é mais frequente em idosos (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; LEMONICA, 2008).

Todos os indivíduos que fazem uso de morfina podem apresentar um quadro de tolerância e dependência, sem necessariamente caracterizar o vício, visto que ambas são respostas fisiológicas do organismo dado ao uso de opioides. A tolerância se instala no indivíduo quando o fármaco apresenta um efeito diminuído ou quando é necessário que a dose terapêutica do mesmo seja aumentada para que o efeito esperado ocorra (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; LEMONICA, 2008).

Após 12 a 24 horas da administração da morfina, é possível identificar o quadro de tolerância, o qual é explicado pela supra regulação do AMPc. Os níveis dessa molécula dentro da célula diminuem pela ação da morfina e, conseqüentemente, um mecanismo de compensação intracelular será ativado para que os níveis de AMPc voltem a aumentar e a homeostase celular seja mantida. Se o indivíduo para de administrar a morfina abruptamente, o AMPc estará presente em altos níveis dentro da célula, fazendo com que uma maior quantidade do fármaco seja necessária para que se atinja o efeito esperado, caracterizando a tolerância, e também o indivíduo terá uma percepção da dor muito mais sensível, caracterizando a hiperalgesia (FERNANDES, 2018).

A síndrome de abstinência que caracteriza a dependência física, é decorrente da interrupção do tratamento com opioides e causa os sintomas de calafrios, suor excessivo, arrepios, febre, vômitos, náuseas, hipersensibilização dolorosa, câimbra abdominal, bocejos, insônia, salivação, tontura, hipertensão, agitação, nervosismo, taquicardia, taquipneia e ansiedade. A gravidade desses sinais e sintomas reflete diretamente no grau de dependência do indivíduo (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; LEMONICA, 2008, FERNANDES, 2018).

Para que a síndrome de abstinência não ocorra, a administração de morfina pode ser interrompida gradativamente, visto que apenas doses mínimas do fármaco são necessárias para suprimir a síndrome e o organismo ser capaz de se adaptar à ausência dessa substância. Por exemplo, uma possibilidade é a redução da dose diária da morfina à metade da dose usual, em dias alternados e então a retirada completa do fármaco sem a ocorrência de sinais e sintomas da síndrome de abstinência (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007; FERNANDES, 2018).

Ainda, caso a morfina seja utilizada de forma crônica durante a gravidez, o recém-nascido pode apresentar o quadro de síndrome de abstinência neonatal logo após o nascimento. Esta síndrome é caracterizada por sintomas de irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vômitos, diarreia, perda de peso e incapacidade de ganhar peso (EBADI, 2008; KATZUNG; MASTERS, TREVOR, 2012).

Além da dependência física, os opioides podem causar a adição, também conhecida como dependência psicológica. Ela é caracterizada pela busca incessante e desejo incontável pela droga, acarretando uma procura e uso compulsório da mesma. A maioria dos indivíduos que apresentam dependência psicológica também apresentarão dependência física, entretanto o contrário não é aplicável, pois indivíduos com sintomas de dependência física não são necessariamente aditos (LEMONICA, 2008).

Com receio de se tornarem dependentes psicológicos, muitos pacientes que estão sob regime hospitalar negam o uso de opioides, como a morfina, mesmo em doses terapêuticas

apropriadas. Entretanto, sabe-se que existem muitos fatores que contribuem para que o indivíduo se torne um viciado como, por exemplo, predisposição genética, perfil psicológico do indivíduo, contexto sociocultural no qual ele está inserido, exposição e disponibilidade de acesso à substância (LEMONICA, 2008; FERNANDES, 2018).

A intoxicação com morfina ocorre quando o indivíduo administra uma dose acima da dose terapêutica, seja de forma acidental ou proposital. O índice terapêutico desse fármaco, que é a relação entre a dose tóxica (DL50) e a dose que causa o efeito desejado (DE50), é 69,4, índice que é considerado médio. Sabe-se que um fármaco apresentará uma menor chance de ser tóxico ao indivíduo quanto maior for o índice terapêutico do mesmo (FERNANDES, 2018).

Quando o indivíduo administra uma dose excessiva do medicamento, ele entra em um estado de entorpecimento o qual pode evoluir ao coma profundo. Além disso, o indivíduo também pode apresentar pupilas puntiformes, efeito comum utilizado para diagnóstico da intoxicação, além de depressão respiratória, cianose, diminuição da temperatura corporal, flacidez muscular, edema pulmonar e, em casos graves, pode ocorrer a morte (FERNANDES, 2018).

No Quadro 2 é apresentada uma relação entre os efeitos adversos da morfina descritos em artigos científicos bem como as suas respectivas referências.

Quadro 2 – Efeitos adversos da morfina

SISTEMAS DO CORPO HUMANO	EFEITOS ADVERSOS	REFERÊNCIAS	ANO
Sistema Nervoso Central	Alucinação, euforia, pesadelo, disforia, tontura, hiperalgesia, sedação, tolerância, dependência, depressão do reflexo da tosse, sensação de estar flutuando, ansiedade, alternância de desânimo, angústia, inquietação, insônia, nervosismo, tristeza, desorientação, delírio, mioclonia, salivação, sudorese abundante, arrepio, dor de cabeça.	SOARES; PERES; BERTOLINI.	2007
		LEMONICA	2008
		VÁRADI <i>et al.</i>	2011
		EBADI	2008
		KATZUNG; MASTERS; TREVOR	2012
Sistema Respiratório	Depressão respiratória, constrição bronquiolar, rinorreia	SOARES; PERES; BERTOLINI.	2007

		VÁRADI <i>et al.</i>	2011
		FERNANDES	2018
		LEMONICA	2008
Sistema Ocular	Miose, tensão intraocular reduzida, lacrimejamento, distúrbios visuais.	SOARES; PERES; BERTOLINI.	2007
		LEMONICA	2008
		KATZUNG; MASTERS; TREVOR	2012
Sistema Imunológico	Prurido, constrição bronquiolar, urticária, edema.	SOARES; PERES; BERTOLINI.	2007
		LEMONICA	2008
		KATZUNG; MASTERS; TREVOR	2012
Sistema Cardiovascular	Hipotensão, resistência vascular periférica diminuída, vasodilatação periférica, sensação de rubor, bradicardia, palpitação, desmaio.	SOARES; PERES; BERTOLINI.	2007
		KATZUNG; MASTERS; TREVOR	2012
Sistema Gastrointestinal	Náusea, vômito, constipação, câimbra abdominal, motilidade gastrointestinal reduzida, espasmo biliar, mal estar, boca seca, anorexia.	LEMONICA	2008
		VÁRADI <i>et al.</i>	2011
		SOARES; PERES; BERTOLINI.	2007
		FERNANDES	2018
		KATZUNG; MASTERS; TREVOR	2012
Sistema urinário	Retenção urinária, aumento da secreção do hormônio antidiurético, redução da libido e/ou impotência.	LEMONICA	2008
		SOARES; PERES; BERTOLINI.	2007
		KATZUNG; MASTERS; TREVOR	2012

(produção do autor)

4.7. Farmacovigilância da morfina

De acordo com a OMS, farmacovigilância é a ciência e as atividades relacionadas à capacidade de detectar, avaliar, compreender e prevenir os efeitos adversos ou qualquer outro problema aos quais os medicamentos possam estar relacionados. Alguns dos principais objetivos da farmacovigilância englobam a melhoria do atendimento prestado ao paciente, a promoção do uso de medicamentos de forma racional e segura, e a avaliação da eficácia, benefícios e riscos dos medicamentos, fatores que juntos são capazes de contribuir para a melhoria do sistema público de saúde. Sendo assim, os padrões de eventos adversos relacionados aos medicamentos podem ser monitorados de perto, visando garantir a segurança dos pacientes (SEWAL; SAINI; MEDHI, 2015; WHO, 2002).

A importância desta ciência tem crescido nos últimos anos, visto que a globalização, o consumismo, a comunicação expandida e o aumento acelerado do uso da internet corroboram com a facilidade do acesso aos medicamentos e as informações relacionadas à eles (WHO, 2002).

Neste contexto, a farmacovigilância de opioides é focada em avaliar a segurança dos pacientes e da população no que diz respeito à prescrição dessa classe de medicamentos. Nos Estados Unidos, algumas estratégias foram adotadas para gerenciar os riscos relacionados ao uso de opioides, diminuir a prescrição desses medicamentos e aumentar o monitoramento sob os comportamentos anormais dos pacientes relacionados ao uso de drogas e os seus efeitos adversos. Dentre as estratégias adotadas, estão inclusos o uso de testes toxicológicos de urina para verificar se o paciente faz uso de opioides ou de substâncias ilícitas, e a aplicação de mecanismos regulatórios em farmácias e convênios médicos para limitar o acesso dos pacientes aos opioides e evitar que eles tenham prescrições do mesmo medicamento realizadas por médicos diferentes. Ainda, a Agência Regulatória Americana (*Food and Drug Administration* - FDA), que atua nos Estados Unidos, exige que antes que um novo medicamento opioide seja comercializado, o fabricante do mesmo deverá criar uma Estratégia de Avaliação e Mitigação de Risco (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy* - REMS), como parte de uma medida para que a morbidade e mortalidade relacionadas à esses medicamentos seja reduzida no país (KNIGHT *et al.*, 2017; SEWAL; SAINI; MEDHI, 2015; DAHAN *et al.*, 2008).

A adoção destas estratégias fez com que os médicos tivessem maior autonomia para tomar decisões individuais à respeito da descontinuação do tratamento com opioides, além de promover um ambiente oportuno para que os mesmos reportassem suas impressões sobre o uso desses medicamentos e os danos que eles poderiam causar aos pacientes e à comunidade. No

passado, quando haviam poucos recursos aplicados à prestação de serviços de saúde, a prescrição de opioides era baseada apenas no tratamento da dor e os médicos eram forçados a prescrever tais medicamentos. Atualmente, entretanto, se tornou possível o gerenciamento igualitário de ambos parâmetros, a busca pelo alívio da dor e o potencial risco ao paciente e à comunidade que esses medicamentos podem causar, de forma que hoje em dia os médicos relutam em prescrever os opioides (KNIGHT *et al.*, 2017).

A farmacovigilância também é usada como ferramenta na medicina forense, onde a análise do perfil de um medicamento suspeito ou do efeito adverso que ele causa pode ser crucial para solução de um caso criminal, por exemplo. O uso indevido, abuso e superdosagem de analgésicos, como é o caso dos opioides, tem sido uma das principais causas de morte acidental ou intencional (SEWAL; SAINI; MEDHI, 2015).

No caso da morfina, os eventos adversos que esse fármaco pode acarretar têm grande significância forense. Especificamente a depressão respiratória, que pode ser causada por uma sobredosagem acidental, como os erros de medicação, ou intencional, como os eventos suicidas, podendo levar à morte em casos graves. A morfina também é relevante em casos onde há um espaço de tempo entre a administração do fármaco e o evento adverso observado. Isso se dá porque somente após o acúmulo deste fármaco e de seus metabólitos no organismo que alguns efeitos adversos são notados, fazendo-se necessário o auxílio de um especialista em farmacovigilância para solucionar a questão temporal do caso (SEWAL; SAINI; MEDHI, 2015).

Ainda sobre a depressão respiratória, Dahan *et al.* (2013) fizeram uma análise de relatórios de pacientes que faziam uso morfina para tratamento da dor crônica e apresentaram este efeito adverso, afim de compreender quais eram os fatores clínicos que poderiam influenciar o aparecimento do mesmo e causar risco à vida dos pacientes. Os autores chegaram à conclusão que o comprometimento renal e as interações medicamentosas relacionadas ao citocromo P450 entre a morfina e terapias concomitantes ocasionaram o aumento dos níveis plasmáticos de morfina no organismo desses pacientes e contribuíram para a depressão respiratória induzida por opioides. Apesar desses fatores serem identificados no estudo, concluiu-se também que a ocorrência desse efeito adverso ainda é considerada imprevisível, portanto se faz necessário o monitoramento constante da dosagem de opioides que são prescritas aos pacientes.

4.8. Legislação de Medicamentos Controlados: A Morfina

De acordo com a Portaria N° 344/1998 do Ministério da Saúde, que aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, o sulfato de morfina está presente na lista de substâncias entorpecentes, as quais estão sujeitas a notificação de receita A, que é um documento fornecido pela autoridade sanitária estadual ou federal ao profissional de saúde ou à instituição cadastrada.

Sendo assim, o sulfato de morfina somente será dispensado à indivíduos que possuem receita com a prescrição do mesmo, bem como a notificação de receita A devidamente preenchida. Esta, será retida pela farmácia ou drogaria, enquanto que a receita deve ser carimbada e devolvida ao indivíduo. A quantidade de notificações fornecidas é devidamente numerada e controlada, com validade em território nacional. A notificação de receita A pode conter no máximo cinco ampolas do medicamento entorpecente prescrito ou uma quantidade correspondente a no máximo trinta dias de tratamento, no caso de outras formas farmacêuticas do produto. Essa é uma estratégia de farmacovigilância por parte das autoridades sanitárias para monitorar a dispensação do sulfato de morfina e de outras substâncias entorpecentes (BRASIL, 1998).

4.9. Novos desafios no tratamento da dor: derivados da morfina

Segundo Váradi *et al.* (2011), devido à meia-vida curta, baixa biodisponibilidade e aos efeitos colaterais da morfina, é de grande interesse que moléculas semelhantes a ela sejam desenvolvidas para que novos medicamentos tenham melhor eficácia e menos efeitos colaterais. Uma das alternativas para atingir estas condições foi apresentada por esses autores, através do estudo de análogos de opioides como, por exemplo, os ésteres de sulfato de derivados da morfina, que tem uma estrutura muito polarizada e, mesmo tendo uma penetração cerebral comprometida, são capazes de produzir a analgesia através de mecanismos periféricos.

Mesmo que os metabólitos do éster sulfato de morfina apresentem uma maior dificuldade de cruzar a barreira hematoencefálica devido ao fato de que estes grupos são carregados e, portanto, altamente polares, há indicativos de que os mesmos têm interesse farmacológico (VÁRADI *et al.*, 2011). Por exemplo, os mesmos autores mostraram que quando um grupo éster sulfato foi introduzido na hidroxila C-6 da estrutura da morfina, houve um aumento significativo da capacidade deste análogo de produzir analgesia.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na exposição das informações a respeito das características biofarmacêuticas da morfina, conclui-se que a administração deste fármaco é de grande valia para o tratamento da dor, principalmente quando se trata de pacientes oncológicos que já têm uma diminuição da expectativa de vida decorrente da doença. O conhecimento de tais características é fundamental para compreender principalmente a farmacocinética da morfina. Mesmo com o surgimento de novos medicamentos opioides, ainda não há no mercado atual um analgésico que tenha uma relação risco-benefício igual ou superior ao da morfina, a qual possui diferentes apresentações e concentrações o que torna possível a diversificação do tratamento.

Destaca-se ainda que, de acordo com a Escada Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista, aprovada na forma de anexo na Portaria N° 1083, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, a prescrição de morfina só é feita após a tentativa de tratamento com outros tipos de analgésicos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e os opioides fracos, como a codeína e tramadol, por exemplo. Após o tratamento com esses analgésicos ser considerado ineficaz, que então um opioide forte pode ser prescrito, sendo a morfina o analgésico de primeira escolha (WHO, 2009).

Além disso, a observação que foi feita sobre os efeitos adversos que este fármaco pode causar para os pacientes e, conseqüentemente, para a comunidade, ressalta a necessidade de se aplicar medidas de farmacovigilância sob um fármaco que pode causar dependência física e psicológica, como é o caso da morfina.

6. REFERÊNCIAS

ASIM, M. F.; BOHOTIN, C.R.; SPETEA, M.; SCHMIDHAMMER, H. Comparison of physicochemical properties and biological activities of opioid morphinans interacting with mu opioid receptors. **BMC Pharmacology**, v. 8, p. 1, 2008.

BARRETT, D. A.; SHAW, N.; KNAGGS, R.D.; DAVIS, S.S. Octanol-, Chloroform-, and Propylene Glycol Dipelargonat-Water Partitioning of Morphine-6-glucuronide and other related opiates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 22, p. 4377-4381, 1996.

BOBECK, E.N.; CHEN, Q.; MORGAN, M.M.; INGRAM, S.L.; Contribution of adenylyl cyclase modulation of pre- and postsynaptic GABA neurotransmission to morphine antinociception and tolerance. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, p. 2142-2152, 2014.

BRASIL. Lista A de Medicamentos de Referência. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2020.

BRASIL. Medicamentos Genéricos Registrados. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Normativa nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 61, 19 mai. 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Normativa nº 1.083, de 2 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 50, 02 out. 2012.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Renome 2020. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – Brasília, 2020. 217 p.

BRASIL. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos, 1ª Edição. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2011.

DAHAN, A.; OVERDYK, F.; SMITH, T.; AARTS, L.; NIESTERS, M. Pharmacovigilance: a review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients. **Pain Physician Journal**, v. 16, p. 85-94, 2013.

EBADI, M. **Desk reference of clinical pharmacology**. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group. 2nd ed. 2008. 791p.

FERNANDES, BARBARA DA SILVA; Farmacologia e toxicologia da morfina. **Iniciação Científica na Educação Profissional em Saúde: articulando trabalho, ciência e cultura**, v. 9, p. 129-151, Rio de Janeiro: EPSJV, 2018.

HASSELSTRÖM, J.; SÄWE, J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 24, n. 4, p. 344-354, 1993.

KAIKO, R. F. The effect of food intake on the pharmacokinetics of sustained-release morphine sulfate capsules. **Clinical Therapeutics**, v. 19, n. 2, p. 296-303, 1997.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Basic & clinical pharmacology**. New York: McGraw-Hill Medical. 12th ed. 2012. 1229p.

KNIGHT, K.R.; KUSHEL, M.; CHANG, J.S.; ZAMORA, K.; CEASAR, R.; HURSTAK, E.; MIASKOWSKI, C. Opioid pharmacovigilance: a clinical-social history of the changes in opioid prescribing for patients with co-occurring chronic non-cancer pain and substance use. **Social Science & Medicine**, v. 186, p. 87-95, 2017.

LATTANZI, R.; RIEF, S.; SCHMIDHAMMER, H.; NEGRI, L.; SPETEA, M. *In vitro* and *in vivo* Pharmacological Activities of 14-O-Phenylpropyloxymorphone, a potent mixed

Mu/Delta/Kappa-opioid receptor agonist with reduced constipation in mice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1-10, 2018.

LEMONICA, L. Bases Farmacológicas para o uso clínico dos opioides. **Prática Hospitalar**, v. X, n. 56, p. 129-135, 2008.

LINDENBERG, M.L.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, p. 265-278, 2004.

MARTINS, R.T.; ALMEIDA, D.B.; MONTEIRO, F.M.R.; KOWACS, P.A.; RAMINA, R. Receptores opioides até o contexto atual. **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, v. 13, n. 1, p. 75-79, 2012.

MAZÁK, K.; HOSZTAFI, S.; RÁCZ, Á.; NOSZÁL, B. Structural and physicochemical profiling of morphine and related compounds of therapeutic interest. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 984-995, 2009.

MINER, J. R.; MOORE, J.; GRAY, R.O.; SKINNER, L.; BIROS, M.H. Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. **Academic Emergency Medicine**, v. 15, p. 1234-1240, 2008.

MORGAN, M.M.; CLAYTON, C.C.; LANE, D.A. Behavioral evidence linking opioid-sensitive gabaergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray to morphine tolerance. **Neuroscience**, v. 118, p. 227-232, 2003.

OLSSON, B.; WAGNER, Z.G.; MANSSON, P.; RAGNARSSON, G. A gamma scintigraphic study of the absorption of morphine from controlled-release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 1-2, n. 119, p. 223-229, 1995.

PINNOCK, C.A.; DERBYSHIRE, D.R.; ACHOLA, K.J.; SMITH, G. Absorption of controlled-release morphine sulphate in the immediate postoperative period. **British Journal of Anaesthesia**, v. 58, n. 8, p. 868-871, 1986.

PLÖGER, G.F.; HOFSSÄSS, M.A.; DRESSMAN, J.B. Solubility determination of active pharmaceutical ingredients which have been recently added to the list of essential medicines in the context of the Biopharmaceutics Classification System-Biowaiver. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, p. 1478-1488, 2018.

PREECHAGOON, D.; SUMYAI, V.; CHULAVATNATOL, S.; KULVANICH, P.; TESSIRI, T.; TONTISIRIN, K.; PONGJANYAKUL, T.; UCHAIPICHAT, V.; AUMPON, S.; WONGVIPAPORN, C. Formulation development of morphine sulfate sustained-release tablets and its bioequivalence study in healthy Thai volunteers. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 11, n. 3, p. 1449-1455, 2010.

ROY, S.D.; FLYNN, G.L. Solubility behavior of narcotic analgesics in aqueous media: solubilities and dissociation constants of morphine, fentanyl, and sufentanil. **Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 2, p. 147-151, 1989.

SOARES, C.; PERES, H.; BERTOLINI, G. O uso terapêutico da morfina em pacientes neoplásicos. **Revista Uningá**, n. 14, p. 129-151, 2007.

SEWAL, R.K.; SAINI, V.K.; MEDHI, B. Forensic pharmacovigilance: newer dimension of pharmacovigilance. **Journal of Forensic and Legal Medicine**, v. 34, p. 113-118, 2015.

VÁRADI, A.; GERGELY, A.; BÉNI, S.; JANKOVICS, P.; NOSZÁL, B.; HOSZTAFI, S. Sulfate esters of morphine derivatives: synthesis and characterization. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, p. 65-72, 2011.

VERMEIRE, A.; REMON, J.P. Stability and compatibility of morphine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 187, p. 17-51, 1999.

WATERBEEMD, H. VAN DE; GIFFORD, E. Admet in silico modelling: towards prediction paradise? **Nature**, v. 2, p. 192-204, 2003.

WIFFEN, P.J.; WEE, B.; MOORE, R.A. Oral morphine for cancer pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7. n. 2, p. 1-92, 2013.

World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf>. Acesso em 27 de janeiro de 2021.

World Health Organization. WHO Essential Medicine List 21st Edition , 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>. Acesso em 24 de janeiro de 2021.

World Health Organization. WHO Essential Medicine List 16th Edition , 2009. Disponível em: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_unedited_16th_LIST.pdf. Acesso em 30 de janeiro de 2021.

ZAROS, K.J.B. Boletim do centro de informação sobre medicamentos. **Centro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná**, n. 1, ano XVI, p. 1-10, 2019.